※※2014年7月改訂(第7版)
※2014年2月改訂

日本標準商品分類番号
87 2439

骨粗鬆症治療剤

処方箋医薬品
(注意－医師等の処方箋により使用すること)

フォルテオ®皮下注キット600μg

Forteo®

テリパラチド(遺伝子組換え)注射剤

承認番号	22200AMX00874
薬価収載	2010年9月
販売開始	2010年10月
国際誕生	2002年11月

貯　　法:遮光、2～8℃で保存
使用期限:外箱等に表示

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 高カルシウム血症の患者[高カルシウム血症を悪化させるおそれがある。「重要な基本的注意」の項参照]
2. 次に掲げる骨肉腫発生のリスクが高いと考えられる患者[「その他の注意」の項参照]
(1) 骨ページェット病の患者
(2) 原因不明のアルカリフォスファターゼ高値を示す患者
(3) 小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者[「小児等への投与」の項参照]
(4) 過去に骨への影響が考えられる放射線治療を受けた患者
3. 原発性の悪性骨腫瘍もしくは転移性骨腫瘍のある患者[症状を悪化させるおそれがある。]
4. 骨粗鬆症以外の代謝性骨疾患の患者(副甲状腺機能亢進症等)[症状を悪化させるおそれがある。]
5. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
6. 本剤の成分又はテリパラチド酢酸塩に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名		フォルテオ皮下注キット600μg	
成分・含量(1キット中)		テリパラチド(遺伝子組換え)	600μg
	添加物	氷酢酸	0.984mg
		無水酢酸ナトリウム	0.24mg
		D-マンニトール	108.96mg
		m-クレゾール	7.2mg
		pH調節剤	適量
性状・剤形		無色澄明の液(注射剤)	
pH		3.8～4.5	
浸透圧比(生理食塩液に対する比)		約1	

【効能・効果】

骨折の危険性の高い骨粗鬆症

<効能・効果に関連する使用上の注意>※
本剤の適用にあたっては、低骨密度、既存骨折、加齢、大腿骨頸部骨折の家族歴等の骨折の危険因子を有する患者を対象とすること。

【用法・用量】

通常、成人には1日1回テリパラチド(遺伝子組換え)として20μgを皮下に注射する。
なお、本剤の投与は24ヵ月間までとすること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>
(1) 本剤を投与期間の上限を超えて投与したときの安全性は確立していないので、本剤の適用にあたっては、投与期間の上限を守ること。[「その他の注意」及び「臨床成績」の項参照]
(2) 本剤の投与をやむを得ず一時中断したのちに再投与する場合であっても、投与日数の合計が24ヵ月を超えないこと。また、24ヵ月の投与終了後、再度24ヵ月の投与を繰り返さないこと。
(3) 他のテリパラチド製剤から本剤に切り替えた経験はなく、その安全性は確立していない。なお、他のテリパラチド製剤から本剤に切り替えたときにおける本剤の投与期間の上限は検討されていない。[「その他の注意」の項参照]

【使用上の注意】※※※

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
(1) 腎障害のある患者[外国の臨床薬理試験において、重度の腎障害患者では血中からのテリパラチドの消失に遅延が認められている。「薬物動態」の項参照]
(2) 重度の肝障害のある患者[本剤の重度の肝障害患者における使用経験が少なく安全性は確立していない。]
(3) 尿路結石のある患者及びその既往歴のある患者[本剤の投与により、症状を悪化させるおそれがある。]

2. 重要な基本的注意
(1) 本剤の薬理作用により、投与後約4から6時間を最大として一過性の血清カルシウム値上昇がみられる。また、血清カルシウム値は投与後16時間でほぼ基準値まで下降することが知られているため、本剤投与患者における血清カルシウム値を測定評価する場合は、本剤投与後16時間以降の測定値を評価基準とすること。本剤の投与にあたっては、患者に十分な説明を行い、特に、嘔気・嘔吐、便秘、嗜眠及び筋力低下等の持続性の血清カルシウム値上昇が疑われる症状が認められた場合は、速やかに診察を受けるように指導すること。持続性高カルシウム血症の診断は、血清カルシウム値と測定時点を考慮し、持続性高カルシウム血症と判断された場合は、本剤の投与を中止すること。なお、血清カルシウム値上昇によりジギタリスの作用が増強することがあるため、ジギタリス製剤と併用する時は注意をすること。[「相互作用」の項参照]
(2) 副甲状腺ホルモンは血管平滑筋の拡張作用や心筋への陽性変時・陽性変力作用を示すことが報告されている。心疾患のある患者には、患者の状態を観察し、病態の悪化がないか注意しながら本剤を投与すること。
(3) 腎障害のある患者においては、定期的に腎機能検査を行うこと。
(4) 閉経前の骨粗鬆症患者での安全性及び有効性は確立していない[1)]。
(5) 起立性低血圧、めまいがあらわれることがあるので、高所での作業、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する場合には注意させること。
(6) 本剤の自己注射にあたっては、患者に十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

3．相互作用
併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
活性型ビタミンD製剤 カルシトリオール マキサカルシトール ファレカルシトリオール エルデカルシトール等	血清カルシウム値が上昇するおそれがあるため、併用は避けることが望ましい。	相加作用による。
アルファカルシドール	血清カルシウム値が上昇することがある[2)]。	相加作用による。
ジギタリス製剤 ジゴキシン等	高カルシウム血症に伴う不整脈があらわれることがある。	血清カルシウム値が上昇すると、ジギタリスの作用が増強される。

4．副作用
国内のプラセボを対照とした臨床試験において、本剤10～40μg/日を投与[注)]した安全性評価対象252例中50例（19.8%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血中尿酸上昇9例（3.6%）、頭痛7例（2.8%）、悪心7例（2.8%）、ALP上昇5例（2.0%）、筋痙縮3例（1.2%）、高尿酸血症3例（1.2%）、食欲不振3例（1.2%）、血中尿素上昇3例（1.2%）であった。なお、プラセボを投与した105例中11例（10.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。

注）本剤の用法・用量はテリパラチド（遺伝子組換え）として1日1回20μg皮下投与である。

(1) 重大な副作用
ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、血圧低下、発疹等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用
次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与中止等の適切な処置を行うこと。

副作用分類	1～5%未満	1%未満	頻度不明[注)]
消化器	悪心、食欲不振	上腹部痛、腹部不快感、嘔吐、胃炎、口渇	
精神神経系	頭痛	浮動性めまい、体位性めまい、傾眠、神経過敏	意識消失
筋・骨格系	筋痙縮	関節痛、関節炎、筋肉痛、四肢痛	
内分泌・代謝系	血中尿酸上昇、高尿酸血症、ALP上昇	血中カリウム上昇	高カルシウム血症
循環器		血圧低下、心電図ST部分下降、心電図T波振幅減少、動悸	
皮膚		発疹	そう痒症、紅斑
腎臓	血中尿素上昇	腎結石症、頻尿、血中クレアチニン上昇	
呼吸器		呼吸困難	
眼		結膜出血	
肝臓	肝機能異常（AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、γ-GTP上昇）		
血液		白血球数増加	
注射部位			注射部位反応（紅斑、血腫、疼痛、硬結、そう痒感、変色、腫脹等）
過敏症			口腔粘膜浮腫、顔面浮腫、全身性蕁麻疹
その他		ほてり、倦怠感、脱力感、熱感	胸痛、背部痛、胸部不快感

注）外国及び国内の自発報告等において認められている。

5．高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察し、十分に注意しながら本剤を投与すること。

6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。妊娠する可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与期間中は有効な避妊を行うよう指導すること。妊娠が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。［ウサギでは妊娠によって毒性が強く発現するとともに胎児毒性（胚死亡）がみられ、マウスでは胎児の骨格変異又は異常のわずかな増加、ラットでは出生児の体重増加抑制及び自発運動量の低下が認められている。］

(2) 授乳中の婦人には投与しないこと。［本剤がヒト乳汁中へ移行するかどうかは不明である。］

7．小児等への投与
小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者には投与しないこと。［使用経験がない。これらの患者では、一般に骨肉腫発生のリスクが高いと考えられている。］

8．過量投与
(1) 徴候・症状
過量投与により、遅延型の高カルシウム血症、起立性低血圧、悪心、嘔吐、めまい、頭痛、脱力/嗜眠及び低血圧が起こる可能性がある。

(2) 処置
特異的解毒剤は知られていない。血清カルシウム値の測定、輸液等の適切な処置を行う。

9．適用上の注意
(1) 保存時
本剤は使用開始後も冷蔵庫に入れ、凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。

(2) 皮下注射時
本剤は皮下注射のみに使用し、注射部位を腹部及び大腿部とし、広範に順序よく移動して注射すること。

(3) 使用日数
本剤は28日用である。使用開始日より28日を超えて使用しないこと。

(4) その他
1) 本剤はJIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いて使用すること。［本剤はA型専用注射針との適合性の確認を BD マイクロファインプラス及びナノパスニードルで行っている。］

2) 本剤とA型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。

3) 1本を複数の患者に使用しないこと。

10．その他の注意
(1) 男性患者に対する使用経験は少ない。［「臨床成績」の項参照］

(2) 雌雄のラットに皮下投与したがん原性試験において、テリパラチド（遺伝子組換え）の投与量及び投与期間に依存して骨肉腫を含む骨腫瘍性病変の発生頻度が増加した。この作用は、ヒトに本剤20μgを投与した場合の2.4～48倍にあたる全身曝露量（AUC）において認められた。

【薬物動態】
1．血清中濃度
(1) 単回投与
日本人閉経後健康女性18例にテリパラチド10、20、40、60μgを単回皮下投与[注)]したときの血清中テリパラチド濃度は、投与0.25時間（t_{max}の中央値）にピークに達した後、速やかに消失した。消失半減期は1時間未満であった[3)]。

≪日本人閉経後健康女性にテリパラチド20μgを単回皮下投与したときのテリパラチドの薬物動態パラメータ≫

AUC_{0-t}（pg・hr/mL）[a]	C_{max}（pg/mL）[a]	t_{max}（hr）[b]	$t_{1/2}$（hr）[c]
222（53.0）	227（35.7）	0.25（0.25－0.75）	0.708（0.479－1.21）

a 幾何平均値（CV%）；n＝18
b 中央値（範囲）；n＝18
c 幾何平均値（範囲）；n＝17

外国人健康成人22例（男性11例、女性11例）にテリパラチド20μgを単回皮下投与したときの$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は、男性被験者でそれぞれ229pg・hr/mL及び112.7pg/mLであり、女性被験者ではそれぞれ281pg・hr/mL及び125.7pg/mLであった[4)]。

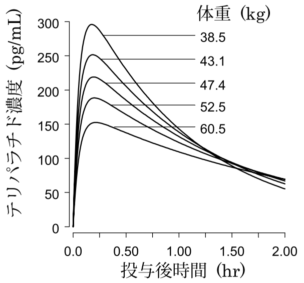
(2) 反復投与
外国人閉経後健康女性24例にテリパラチド40μgを14日間1日1回反復皮下投与[注)]したとき、投与1日目（18例）及び14日目（16例）のC_{max}はそれぞれ479pg/mL、438pg/mL、投与後2.5時間までのAUCはそれぞれ802pg・hr/mL、767pg・hr/mLであり、蓄積性は認められなかった[5)]。

第Ⅱ相臨床試験でテリパラチド10、20又は40μgを投与[注)]された日本人閉経後骨粗鬆症患者94例から得た血清中テリパラチド濃度データを用いて、母集団薬物動態解析により薬物動態パラメータを推定した[6)]。テリパラチド20μgを皮下投与したときのAUC及びC_{max}はそれぞれ373.7pg・hr/mL及び229.5pg/mLと推定された。体重はテリパラチドの薬物動態に有意な影響を及ぼすと推定され、体重が増加するに従いC_{max}は低下すると予測された。

≪日本人閉経後骨粗鬆症患者におけるテリパラチドの母集団薬物動態パラメータ≫

パラメータ	母集団パラメータ推定値	個体間変動
吸収速度定数　Ka（hr^{-1}）	17.5	---
見かけのクリアランス　CL/F（L/hr）	54.3	28.9％
見かけの分布容積　V/F（L）	80.1	36.5％
V/Fに対する体重の影響[a]	1.62	
CL/FとV/Fの相互作用の項		0.0606
残差変動（比例誤差）	25.9％	

a　$V/F = 80.1 \times (体重/47.4)^{1.62}$、47.4は解析対象患者における体重の中央値



≪日本人閉経後骨粗鬆症患者にテリパラチド20μgを皮下投与したときの血清中テリパラチド濃度推移の予測≫

注）本剤の用法・用量はテリパラチド（遺伝子組換え）として1日1回20μg皮下投与である。

2．吸収

外国人健康成人22例（男性11例、女性11例）にテリパラチド20、40及び80μgを単回皮下投与[注)]、並びに17.54μgを単回静脈内投与[注)]したときの血清中テリパラチド濃度を用い、母集団薬物動態解析により推定したテリパラチドを皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、約95％であった[4)]。また、外国人骨粗鬆症患者360例（女性）及び251例（男性）を対象とした母集団薬物動態解析により投与部位による違いを検討した結果、腹部に皮下注射するときに比べ、大腿部に皮下注射したときにC_{max}が約15～20％低下すると推定されたが、CL/Fに投与部位による有意な差は認められず、AUCに差はないと推測された[7),8)]。

注）本剤の用法・用量はテリパラチド（遺伝子組換え）として1日1回20μg皮下投与である。

3．腎障害を有する患者

外国人の軽度及び中等度の腎障害を有する患者（クレアチニンクリアランス：31～75mL/min）12例（男性7例、女性5例）にテリパラチド40μgを単回皮下投与[注)]したときのC_{max}は228.6pg/mL、AUC_{0-t}は326.6pg・hr/mL及び$t_{1/2}$は1.18 hrであり、腎機能が正常な被験者（クレアチニンクリアランス：90mL/min以上）9例（男性5例、女性4例）のC_{max}（222.8pg/mL）、AUC_{0-t}（321.7pg・hr/mL）及び$t_{1/2}$（1.14hr）と同様であった。一方、重度の腎障害を有する患者（クレアチニンクリアランス：30mL/min以下）5例（男性3例、女性2例）にテリパラチド40μgを単回皮下投与[注)]したときのC_{max}は227.7pg/mL、AUC_{0-t}は555.8pg・hr/mL及び$t_{1/2}$は2.02hrであり、腎機能が正常な被験者と比べてAUC_{0-t}及び$t_{1/2}$はそれぞれ73％、77％増加した[9)]。

注）本剤の用法・用量はテリパラチド（遺伝子組換え）として1日1回20μg皮下投与である。

4．心不全の患者

軽度及び中等度の心不全[注)]を有する外国人患者13例（男性5例、女性8例）にテリパラチド20μgを皮下投与したときのC_{max}は118.9pg/mL、AUC_{0-t}は135.9 pg・hr/mLであった[10)]。

注）ニューヨーク心臓協会（NYHA;New York Heart Association）心機能分類のクラス1～3

【臨床成績】※

1．日本人での成績

骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者203例（うち男性9例）を対象とした、プラセボ対照二重盲検比較試験において、プラセボ又はテリパラチド20μg/日を12ヵ月間（52週間）投与した結果、最終観察時におけるプラセボ群及びテリパラチド20μg群の腰椎（L2-L4）骨密度平均変化率はそれぞれ0.04％及び9.82％であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意であった（p＜0.001、2標本t検定）[11)]。12ヵ月（52週）時点のテリパラチド20μg群の腰椎（L2-L4）骨密度平均変化率は10.04％、18ヵ月（76週）時点では11.93％、24ヵ月（104週）時点では13.42％であった。

2．外国人での成績

骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症女性1,637例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、プラセボ又はテリパラチド20μg/日を19ヵ月間（中央値）投与した結果、主要評価項目である新規椎体骨折の最終観察時における骨折発生割合はプラセボ群14.3％及びテリパラチド20μg群5.0％で、テリパラチド20μg群はプラセボ群と比較して統計学的に有意であった。更に、他の骨折に関して、2個以上の新規椎体骨折、新規非椎体骨折及び新規非外傷性非椎体骨折の最終観察時における骨折の発生状況を下表に示す。

最終観察時におけるプラセボ群及びテリパラチド20μg群の腰椎（L1-L4）骨密度平均変化率はそれぞれ1.13％及び9.70％であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意であった（p＜0.001、分散分析モデルにおける2群比較）[12)]。12ヵ月時点のテリパラチド20μg群の腰椎（L1-L4）骨密度平均変化率は8.26％、18ヵ月時点では10.31％であった。

	プラセボ群	テリパラチド20μg群	相対リスク（95％信頼区間）	相対リスク減少率
新規椎体骨折	14.3％（64/448[a)]）	5.0％（22/444[a)]）p＜0.001[b)]	0.347（0.218,0.553）	65％
2個以上の新規椎体骨折	4.9％（22/448[a)]）	1.1％（5/444[a)]）p＝0.001[b)]	0.229（0.088,0.600）	77％
新規非椎体骨折	9.7％（53/544）	6.3％（34/541）p＝0.036[b)]	0.645（0.426,0.976）	35％
新規非外傷性非椎体骨折[c)]	5.5％（30/544）	2.6％（14/541）p＝0.015[b)]	0.469（0.252,0.875）	53％

a）ベースライン及び最終観察時のX線画像が評価可能であった症例
b）プラセボ群との比較、Pearson's chi-square test
c）非外傷性骨折の定義：健康人では通常は骨折を起こさない軽微な外力によって発生した骨折

【薬効薬理】

1．骨密度及び骨強度に対する作用

卵巣切除雌ラットに本剤8又は40μg/kg/日を6ヵ月間あるいは1年間反復皮下投与した結果、海綿骨が豊富な部位（腰椎骨等）で骨量及び骨強度が顕著に増加した[13)]。また、皮質骨でも骨量及び骨強度が増加した。卵巣切除雌サルに本剤を18ヵ月間反復皮下投与した結果、1又は5μg/kg/日で海綿骨の骨形成が亢進し、海綿骨が豊富な椎骨及び大腿骨頸部で骨量の増加、骨構造の改善又は骨強度の増強が認められた。また、皮質骨では5μg/kg/日で骨形成が亢進し、皮質骨面積が増加していた[14)]。

2．骨質に対する作用

卵巣切除雌ラットに本剤8又は40μg/kg/日を6ヵ月間反復皮下投与した結果、海綿骨の結合性あるいは骨質に関連するパラメータに改善が認められた[13)]。

3．作用機序

テリパラチドは内因性のヒト副甲状腺ホルモンのN末端フラグメントであり、34個のアミノ酸で構成されている。1日1回の投与頻度で間欠的に投与すると、主として以下の作用により、骨梁並びに皮質骨の内膜及び外膜面において骨芽細胞機能が活性化され、破骨細胞機能を上回るため、骨新生が誘発される[15),16)]。

(1) 前駆細胞から骨芽細胞への分化を促進する。
(2) 骨芽細胞のアポトーシスを抑制する。

一方、テリパラチドを持続的に皮下投与すると、骨吸収が骨形成を上回るため、結果として骨量減少が生じる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：　テリパラチド（遺伝子組換え）（JAN）
　　　　　Teriparatide（Genetical Recombination）
分子式：　$C_{181}H_{291}N_{55}O_{51}S_2$
分子量：　4117.72
構造式：　Ser-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Met-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-Met-Glu-Arg-Val-Glu-Trp-Leu-Arg-Lys-Lys-Leu-Gln-Asp-Val-His-Asn-Phe
性　状：　白色の粉末である。

【包装】

注射剤 2.4mL：1キット

【主要文献及び文献請求先】※

1) Saag, K. G. et al.:Arthritis Rheum., 60, 3346（2009）
2) Nakano, M. et al.:臨床薬理, 44(5), 395（2013）
3) 社内資料：日本人及び外国人における単回投与試験
4) 社内資料：絶対的バイオアベイラビリティ及び薬物動態に対する性別の影響
5) 社内資料：外国人における反復投与試験
6) 社内資料：日本人女性患者における母集団薬物動態解析
7) 社内資料：外国人女性患者における母集団薬物動態及び薬力学解析
8) 社内資料：外国人男性患者における母集団薬物動態解析
9) 社内資料：薬物動態に対する腎障害の影響及びフロセミドとの薬物相互作用
10) 社内資料：外国人心疾患患者を対象とした第Ⅰ相試験
11) Miyauchi, A. et al.:Bone, 47(3), 493（2010）
12) Neer, R. M. et al.:N Engl J Med., 344, 1434（2001）
13) Sato, M. et al.:Endocrinology, 138, 4330（1997）
14) 社内資料：卵巣切除した成熟雌性カニクイザルを用いた18ヵ月反復投与試験
15) Hock, J. M.:J Musculoskel Neuron Interact., 2, 33（2001）
16) Jilka, R. L.:Bone, 40, 1434（2007）

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

日本イーライリリー株式会社
〒651-0086 神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

Lilly Answers リリーアンサーズ
日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口
0120-360-605（医療関係者向け）
受付時間：月～金 8:45～17:30
www.lillyanswers.jp

Ⓡ：登録商標

製造販売元
日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

PV0434JJAP